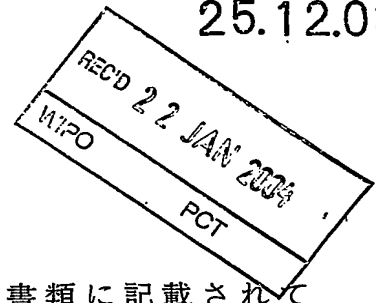


PCT/JP 03/16740

25.12.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE



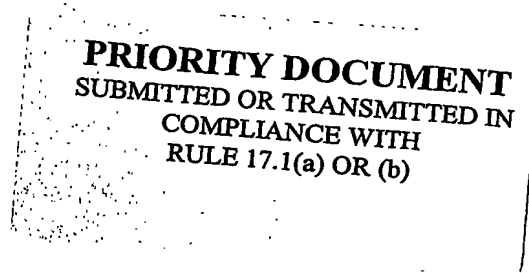
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 2 年 1 2 月 2 7 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 2 - 3 7 9 2 6 4  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 2 - 3 7 9 2 6 4 ]

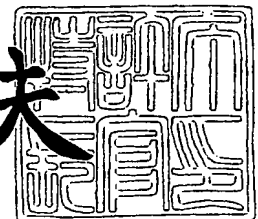
出      願      人            住 友 化 学 工 業 株 式 会 社  
Applicant(s):



2 0 0 3 年 1 0 月    2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出 証 番 号    出 証 特 2 0 0 3 - 3 0 8 1 2 3 2

【書類名】 特許願

【整理番号】 P155021

【提出日】 平成14年12月27日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 B01D 9/02  
B01D 9/02 604

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

【氏名】 鈴木 信二

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

【氏名】 大久保 尚人

【特許出願人】

【識別番号】 000002093

【氏名又は名称】 住友化学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080034

【弁理士】

【氏名又は名称】 原 謙三

【電話番号】 06-6351-4384

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003229

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1



【包括委任状番号】 0105814

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 晶析方法および晶析装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

酸と反応して結晶を析出させる化合物の溶液に酸を添加して結晶を析出させる晶析方法であって、

上記化合物を酸と反応させることにより晶析した結晶の一部を塩基により溶解させ、この溶解した化合物を、残りの結晶の存在下、再度、酸と反応させることを特徴とする晶析方法。

【請求項 2】

酸と反応して結晶を析出させる化合物の溶液に酸を添加して結晶を析出させる晶析方法であって、

上記化合物を酸と反応させることにより、析出する全結晶のうち少なくとも一部の結晶を析出させた後、この析出した結晶に塩基を添加して該結晶の一部を溶解させ、その後、この溶解した化合物に酸を添加して、該化合物を、残りの結晶の存在下、再度、酸と反応させることを特徴とする晶析方法。

【請求項 3】

上記化合物を酸と反応させることにより、析出する全結晶のうち少なくとも一部の結晶を析出させた後、この析出した結晶に、上記塩基を、上記化合物中に含まれるアニオン性官能基の当量数 1 に対し、上記反応に使用した酸の当量数から 0.03～0.3 を減じた値の範囲内となるように添加することを特徴とする請求項 2 記載の晶析方法。

【請求項 4】

上記残りの結晶の量が、上記化合物を酸と反応させることにより析出する全結晶の 1～30 重量%の範囲内となるように上記塩基を添加することを特徴とする請求項 2 記載の晶析方法。

【請求項 5】

酸と反応して結晶を析出させる化合物の溶液に酸を添加して結晶を析出させる晶析方法であって、

上記化合物を酸と反応させることにより析出した結晶に塩基を添加して該結晶の一部を溶解させながら上記化合物を酸と反応させることを特徴とする晶析方法。

#### 【請求項 6】

上記化合物と酸との反応、および、析出した結晶を塩基で溶解させる反応を、互いに連通して設けられた別々の反応容器内で、各々の反応における反応液を循環させながら行うと共に、上記塩基の使用当量数を  $M$ 、添加時間を  $T$  (min)、単位時間当りの上記反応液の循環量を  $F$  (ml/min)、系内における最大液量と最小液量の対数平均を  $L$  (ml) とすると、 $L \times M / T / F$  で示される値が 0.5 以上、1.5 未満となるように上記塩基を添加することを特徴とする請求項 5 記載の晶析方法。

#### 【請求項 7】

上記晶析により析出する結晶が、有機酸であることを特徴とする請求項 1～6 の何れか 1 項に記載の晶析方法。

#### 【請求項 8】

晶析反応槽と、上記晶析反応槽内に酸を供給する酸供給手段と、上記晶析反応槽内に塩基を供給する塩基供給手段とを備え、上記酸供給手段および塩基供給手段は、酸と塩基とを、上記晶析反応槽内において互いに離間した位置に供給することを特徴とする晶析装置。

#### 【請求項 9】

酸供給手段を備えた第 1 の反応容器と、塩基供給手段を備えた第 2 の反応装置と、上記第 1 の反応容器と第 2 の反応容器とを連通し、上記第 1 の反応容器と第 2 の反応容器との間で反応液を循環させる反応液循環手段とを有していることを特徴とする晶析装置。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、酸と反応して結晶を析出させる化合物の溶液に酸を添加して結晶を析出させる晶析方法並びに該方法に好適な晶析装置に関するものである。

## 【0002】

## 【従来の技術】

一般的に、カルボン酸のように水に難溶あるいは不溶の化合物の結晶化は、その塩を、水の存在下で酸と反応させることによって析出させる、いわゆる中和晶析と称される反応晶析によって行われる。

## 【0003】

このような中和晶析としては、例えば、アジピン酸やニコチン酸等のように結晶性の有機化合物を含むアルカリ水溶液に酸を添加して該有機化合物の結晶を製造する方法が知られている（例えば、非特許文献1参照。）。

## 【0004】

上記中和晶析法においては、容器内に仕込んだ上記有機化合物のアルカリ水溶液表面に、ポンプ等を用いて酸を滴下するか、あるいは、容器内に仕込んだ上記有機化合物のアルカリ水溶液中に、ディップ管を用いて酸を滴下することで、上記有機化合物の結晶を析出させる。

## 【0005】

上記非特許文献1の記載によれば、ニコチン酸ナトリウム水溶液に塩酸を滴下していくと、最初に、ニコチン酸の(I)未飽和の状態から、(II)ニコチン酸の飽和溶解度を超えて結晶が析出しない過飽和状態を得て、(III)結晶析出による急速な過飽和状態の解消に至り、(IV)飽和状態での結晶析出が行われる。

## 【0006】

## 【非特許文献1】

Fang Wang外1名, "Monitoring pH Swing Crystallization of Notice Acid by the Use of Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spectrometry", "Ind. Eng. Chem. Res. Vol.39, No.6, 2000", p.2101-2104

## 【0007】

## 【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、本願本発明者等が、上記非特許文献1に記載の方法でアジピン酸ナトリウム塩と塩酸とを反応させたところ、得られた結晶の平均粒子径は $129\mu\text{m}$ と小さく、結晶の嵩密度が $267\text{kg}/\text{m}^3$ と小さいアジピン酸の結晶

しか得ることができなかった。

#### 【0008】

このように従来の中和晶析法は、平均粒子径や嵩密度が小さな結晶しか得ることができず、このため、例えば、晶析により得られた結晶を濾過して取り出す場合に濾過作業に時間を要する等の問題点を有している。

#### 【0009】

本発明は、上記の問題点に鑑みなされたものであり、その目的は、いわゆる中和晶析と称される晶析方法において従来よりも大きな平均粒子径を有する結晶を製造することができる晶析方法を提供することにある。

#### 【0010】

##### 【課題を解決するための手段】

本願発明者等は、上記目的を達成すべく鋭意検討した結果、上記従来の中和晶析法を用いても平均粒子径が小さい結晶しか得られない要因の一つには、(IV)飽和状態や、特に(III)結晶析出による急速な過飽和状態の解消の時期に、新たな核発生が多く起こっていることが挙げられるとの結論に到達した。つまり、本願発明者等は、検討の結果、晶析反応に供せられる原料化合物の多くは核として析出し、結晶成長には殆ど供せられないため、平均粒子径が小さな結晶しか得ることができないとの考えに至った。

#### 【0011】

そこで、本願発明者等は、結晶成長に供される化合物の割合を高めるべくさらなる検討を行った結果、酸の滴下により発生した核に由来する微細な結晶を、その一部を塩基で溶解させて塩とし、この塩を再び酸と反応させることで、結晶成長に用いることができることを見出した。

#### 【0012】

本発明にかかる晶析方法においては、結晶の存在している状態では、酸や塩基を添加してもpHは殆ど変動しない。これは、例えば上記結晶が有機酸である場合を例に挙げると、本発明にかかる晶析方法においては、塩基を添加しても該有機酸が塩になるだけであり、塩基の添加によってpHが大きく変化しないためである。このため、酸を添加して反応液を例えば中性以下のpHにすることで晶析

反応を行う中和晶析において、一旦結晶が出てしまえば、塩基を添加しても pH が殆ど変動しないことで、このような晶析反応の制御は、一見不可能に思われる。しかしながら、本願発明者等は、晶析途中で塩基を添加することで上記した反応が起こることを見出すと共に、添加する酸と塩基との当量数の比を制御することで、上記の晶析反応を制御することができることを見出して本発明を完成させるに至った。なお、本発明において、晶析に必要な酸の添加量は、塩基の使用量によって変動する。

#### 【0013】

すなわち、本発明にかかる晶析方法は、上記の課題を解決するために、酸と反応して結晶を析出させる化合物の溶液に酸を添加して結晶を析出させる晶析方法であって、上記化合物を酸と反応させることにより晶析した結晶の一部を塩基により溶解させ、この溶解した化合物を、残りの結晶の存在下、再度、酸と反応させることを特徴としている。

#### 【0014】

また、本発明にかかる晶析方法は、上記の課題を解決するために、酸と反応して結晶を析出させる化合物の溶液に酸を添加して結晶を析出させる晶析方法であって、上記化合物を酸と反応させることにより、析出する全結晶のうち少なくとも一部の結晶を析出させた後、この析出した結晶に塩基を添加して該結晶の一部を溶解させ、その後、この溶解した化合物に酸を添加して、該化合物を、残りの結晶の存在下、再度、酸と反応させることを特徴としている。

#### 【0015】

該晶析方法においては、上記化合物を酸と反応させることにより、析出する全結晶のうち少なくとも一部の結晶を析出させた後、この析出した結晶に、上記塩基を、上記化合物中に含まれるアニオン性官能基の当量数 1 に対し、上記反応に使用した酸の当量数から 0.03～0.3 を減じた値の範囲内となるように添加することが望ましい。

#### 【0016】

また、上記残りの結晶の量が、上記化合物を酸と反応させることにより析出する全結晶の 1～30 重量%の範囲内となるように上記塩基を添加することが望ま



しい。

#### 【0017】

さらに、本発明にかかる晶析方法は、上記の課題を解決するために、酸と反応して結晶を析出させる化合物の溶液に酸を添加して結晶を析出させる晶析方法であって、上記化合物を酸と反応させることにより析出した結晶に塩基を添加して該結晶の一部を溶解させながら上記化合物を酸と反応させることを特徴としている。

#### 【0018】

なお、該晶析方法においては、上記化合物と酸との反応、および、析出した結晶を塩基で溶解させる反応を、互いに連通して設けられた別々の反応容器内で、各々の反応における反応液を循環させながら行うと共に、上記塩基の使用当量数を $M$ 、添加時間を $T$  (min)、単位時間当りの上記反応液の循環量を $F$  (ml/min)、系内における最大液量と最小液量の対数平均を $L$  (ml) とすると、 $L \times M / T / F$  で示される値が0.5以上、1.5未満となるように上記塩基を添加することが望ましい。

#### 【0019】

また、本発明にかかる上記の各晶析方法において、上記晶析により析出する結晶は有機酸であることが望ましい。このため、上記晶析反応に供せられる原料化合物として用いられる上記化合物の溶液としては、有機酸の塩の溶液であることが望ましく、該溶液中の上記化合物中に含まれるアニオン性置換基が酸と反応することにより上記有機酸の結晶を析出させ、塩基と反応することにより、該結晶が溶解する。

#### 【0020】

また、本発明にかかる晶析装置は、上記の課題を解決するために、晶析反応槽と、上記晶析反応槽内に酸を供給する酸供給手段と、上記晶析反応槽内に塩基を供給する塩基供給手段とを備え、上記酸供給手段および塩基供給手段は、酸と塩基とを、上記晶析反応槽内において互いに離間した位置に供給することを特徴としている。

#### 【0021】

さらに、本発明にかかる晶析装置は、上記の課題を解決するために、酸供給手段を備えた第1の反応容器と、塩基供給手段を備えた第2の反応装置と、上記第1の反応容器と第2の反応容器とを連通し、上記第1の反応容器と第2の反応容器との間で反応液を循環させる反応液循環手段とを有していることを特徴としている。

#### 【0022】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の実施の一形態について以下に詳しく説明する。

本実施の形態にかかる晶析方法は、酸と反応して結晶を析出させる化合物の溶液に酸を添加して結晶を析出させる晶析方法であって、上記化合物を酸と反応させることにより晶析した結晶の一部を塩基により溶解させ、この溶解した化合物を、残りの結晶の存在下、再度、酸と反応させる方法である。

#### 【0023】

より具体的には、本実施の形態にかかる晶析方法は、酸と反応して結晶を析出させる化合物を、晶析用の原料化合物、つまり、晶析反応開始時における出発物質とし、該原料化合物の溶液、好適には水溶液に酸を添加して該原料化合物を酸と反応させることにより、目的の化合物の結晶を製造する方法であり、晶析に供せられる原料化合物を酸と反応させて目的の化合物の少なくとも一部を晶析させた後、該晶析により析出した結晶の一部を、塩基により溶解させ、残りの結晶の存在下で、上記溶液に酸を添加して該溶液中の原料化合物を再度酸と反応させる方法である。

#### 【0024】

本実施の形態にかかる晶析方法としては、大きく分けて、以下に示す2つの方法が挙げられる。

#### 【0025】

第1の方法は、原料化合物を酸と反応させて目的の化合物を晶析させる、原系から生成系へと向かう正反応と、一旦析出した目的化合物の結晶を、再度塩基により溶解させて原料化合物に戻す、生成系から原系へと向かう逆反応とを独立して行う方法であり、(1)上記した正反応と逆反応とを交互に行うことで、上記し

た正反応と逆反応とを時間差で行う方法である。該方法としては、例えば、同じ容器の中で上記した正反応と逆反応とを交互に行うことで、同じ領域で異なる時間に上記した正反応と逆反応とを行う方法が挙げられる。なお、上記の方法は、正反応後に該反応における反応液を別の容器に移しかえて逆反応を行う等、上記した各反応後の反応液を別の容器に移しかえて次工程の反応を行うことで、正反応と逆反応とを交互に行ってもよい。

#### 【0026】

具体的には、上記第1の方法は、酸と反応して結晶を析出させる化合物の溶液に酸を添加して結晶を析出させる晶析方法であって、上記化合物を酸と反応させることにより、析出する全結晶のうち少なくとも一部の結晶を析出させた後、この析出した結晶に塩基を添加して該結晶の一部を溶解させ、その後、この溶解した化合物に酸を添加して、該化合物を、残りの結晶の存在下、再度、酸と反応させる方法である。より具体的には、上記化合物を原料化合物とし、該原料化合物の溶液、好適には水溶液に酸を添加して該原料化合物を酸と反応させることにより、目的の化合物の少なくとも一部を晶析させた後、該晶析により析出した目的の化合物の結晶に塩基を添加して該結晶の一部を塩基と反応させることにより溶解させ、その後、この原料化合物の溶液に酸を添加して残りの結晶の存在下で、上記原料化合物を再度酸と反応させて上記の結晶を核（種晶）として結晶成長させる方法である。

#### 【0027】

つまり、上記第1の方法は、本実施の形態にかかる晶析、つまり、中和晶析に供する化合物に、水の存在下で酸を滴下していき、目的の化合物が、(I)未飽和の状態から、(II)目的の化合物の飽和溶解度を超えて結晶が析出しない過飽和状態を得て、(III)結晶析出により急速な過飽和状態が解消された後、(IV)飽和状態の任意の時点で(V)塩基を加え、塩基による中和分を除いた酸の当量数を(II)の時点に戻すことで、上記(III)や(IV)の時期に析出すると考えられる微細結晶（析出した結晶のなかでも比較的小さい結晶）を溶解し、(VI)再度酸を滴下することで、その溶解分を結晶成長にまわす方法である。

#### 【0028】

これに対し、第2の方法は、上記した正反応と逆反応とを、並行して同時に行う方法であり、例えば、(2)同じ容器内で、正反応を行いながら逆反応を行うか、あるいは、(3)正反応と逆反応とを、互いに連通して設けられた別々の容器内で、各々の反応における反応液を循環させながら行うことで、異なる領域で並行して同時に上記した正反応と逆反応とを行う方法である。上記(2)の方法においては、酸と塩基とを、互いに離れた位置に滴下等により供給することで、同じ容器内に正反応を行う領域（結晶析出エリア）と逆反応を行う領域（部分溶解エリア）とが設けられ、不均一状態にて上記した正反応と逆反応とが行われる。

#### 【0029】

具体的には、上記第2の方法は、酸と反応して結晶を析出させる化合物の溶液に酸を添加して結晶を析出させる晶析方法であって、上記化合物を酸と反応させることにより析出した結晶に塩基を添加して該結晶の一部を溶解させながら上記化合物を酸と反応させる方法である。より具体的には、上記第2の方法は、原料化合物を酸と反応させることにより晶析した結晶に塩基を供給して該結晶の一部を再度溶解させながら原料化合物を酸と反応させる方法である。

#### 【0030】

つまり、上記第2の方法は、原料化合物に対し酸を供給中に塩基を同時に加える方法であり、主に塩基で(IV)の飽和状態での新たな核発生に由来する微細結晶を溶解し、過剰酸の添加によりその溶解分を結晶成長にまわす方法である。

#### 【0031】

上記した2つの方法のうち、第1の方法は、上記(II)に示すように目的の化合物の飽和溶解度を超えても結晶が析出しない過飽和状態を得て、(III)結晶析出による急速な過飽和状態の解消に至る場合、特に、過飽和度が非常に大きく、滴下中に一気に結晶が析出する場合に適している。

#### 【0032】

このように酸滴下中、例えば滴下初期または滴下終了直前まで過飽和で結晶が出ず、滴下中に一気に結晶が析出する場合は、核発生が支配的で結晶成長し難いため、得られる結晶の粒径が小さくなり易い。

#### 【0033】

このため、結晶析出後の任意の時点、つまり、(III)の急速な過飽和状態が解消された後、(IV)の状態の任意の時点で塩基を加えると、(IV)で析出した結晶が、粒径が小さいものから溶解されていく。これは、粒径が小さい結晶の方が、比表面積が大きいためであり、これにより、(IV)で析出した結晶のうち微細結晶が溶解され、(V)で再度酸を滴下した場合、既に結晶が系内に存在するため、溶解せずに残っている結晶を核（種晶）として結晶成長が起こり易くなる。

#### 【0034】

例を挙げてより具体的に説明すると、目的の化合物の過飽和度が非常に大きく、過飽和状態が長く続く場合、例えば反応液中の原料化合物に含まれるアニオン性官能基の当量数1に対し、酸の当量数0.8を滴下したところではじめて目的に化合物の結晶が析出する場合、結晶が成長していない一次の核が一気に析出する。

#### 【0035】

このため、このような場合、析出した結晶は、残りの2割分しか成長しない。そこで、析出した結晶の例えば8割を溶解させると、反応液中の残りの原料化合物量が増加する一方で、残り2割分は結晶が残存しているため、析出している結晶に対する原料化合物量の割合が、結晶溶解前と比較して格段に大きくなり、結晶成長に供される原料化合物量が格段に多くなる。そこで、再度残りの原料化合物に含まれるの酸を滴下すると、残存している結晶は、該結晶を核（種晶）として結晶成長し、大きな結晶が得られることになる。

#### 【0036】

すなわち、上記第1の方法は、目的の化合物の過飽和度が非常に大きく、酸滴下中に一気に結晶が析出することで核発生が支配的で結晶成長が乏しい場合に、析出した結晶の一部を溶解させることで、微細結晶を低減させると共に結晶成長に供される原料化合物量を増加させて結晶粒径を大きくするものである。

#### 【0037】

したがって、上記第1の方法は、ニコチン酸、サリチル酸等のように過飽和度が比較的大きい化合物の晶析に好適に用いることができる。

#### 【0038】

上記第1の方法は、(II)の範囲で供給される酸の当量数が、上記原料化合物中に含まれるアニオン性官能基の当量数1に対し、通常、0.1～1.0の範囲内、好ましくは0.3～1.0の範囲内である化合物に対して好適に用いられる。

#### 【0039】

一方、過飽和度が非常に小さく、酸滴下付近で即座に結晶が析出する場合は、酸の滴下により次々と新たな核発生、つまり、微細結晶の生成が起こるため、このような場合には、上記第2の方法を用いることが好ましい。

#### 【0040】

すなわち、上記第2の方法は、目的の化合物の過飽和度が非常に小さく、酸滴下付近で即座に結晶が析出することで核発生が支配的で結晶成長が乏しい場合に、酸で結晶を析出させつつ、塩基で、新たな核発生に由来する微細結晶を溶解させることで、微細結晶を低減させると共に結晶成長に供される原料化合物量を増加させて結晶粒径を大きくすることができる。

#### 【0041】

上記第2の方法を採用した場合にも、粒径が小さい結晶の方が、比表面積が大きいことから、塩基に対し、常に酸が過剰な状態、つまり、塩基による中和分を超える量の酸を滴下することで、新たに発生した微細な結晶のみが完全に溶解し、完全に溶解しないで残っている結晶は、酸と反応してさらに結晶成長する。よって、これを繰り返すことにより、目的の化合物の過飽和度が非常に小さく、酸滴下付近で即座に結晶が析出する場合においても、微細結晶を低減させると共に結晶成長に供される原料化合物量を増加させ、核として存在している結晶の粒径を大きくすることができる。

#### 【0042】

通常、滴下時間に占める(II)の範囲が大きい場合には、(III)で微細結晶が多く析出するため、上記第1の方法の方が第2の方法よりも粒径を大きくする効果が大きい。逆に、酸を滴下するとすぐに結晶が析出してしまう場合のように、滴下時間に占める(II)の範囲が小さい場合には、滴下時間に占める(IV)の範囲が大きくなるため、上記第2の方法の方が第1の方法よりも粒径を大きくする効果が大きい。但し(IV)の範囲が全くない場合を除けば、上記第2の方法は常に有効に

作用する。

【0043】

したがって、上記第2の方法は、中和晶析全般、つまり、アジピン酸等のように過飽和度が比較的大きい化合物のみならず、ビオチンのようにあまり過飽和度が大きくない化合物の晶析にも好適に用いることができる。

【0044】

上記第2の方法は、(II)の範囲で供給される酸の当量数が、上記原料化合物中に含まれるアニオン性官能基の当量数1に対し、通常、0.4以下、好ましくは0.1以下の化合物に対して好適に用いられる。

【0045】

なお、本発明において用いられる原料化合物としては、水またはアルカリに溶解する化合物で、酸と反応して晶析し、かつ、酸と塩基とで可逆反応するものであれば特に限定されない。

【0046】

上記原料化合物としては、具体的には、例えば有機酸等の有機化合物の塩が挙げられる。該原料化合物の一例としては、例えば、カルボン酸等の有機酸のアルカリ金属塩、アミン、アミノ基保護アミノ酸のアルカリ金属塩等が挙げられ、より具体的には、ニコチン酸やアジピン酸のアルカリ金属塩等の塩が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0047】

上記原料化合物は、該原料化合物の溶液として上記晶析反応に供せられる。これにより、該溶液中で、上記原料化合物はアニオンとなり、酸と反応して結晶を析出し、塩基と反応することにより、該結晶が溶解する。なお、上記アニオン自身は酸でも塩基でも不可逆であり、該アニオンを酸と反応させる、つまり、上記原料化合物中のアニオン性置換基を酸と反応させることで、酸で晶析し、酸および塩基で可逆反応する目的の化合物を得ることができる。

【0048】

上記原料化合物としては、上記晶析が精製を目的とする場合等には、目的の化合物、つまり、例えば、製造（精製）する有機化合物を塩基に溶解したものであ

ってもよい。

#### 【0049】

上記目的の化合物、つまり、上記晶析により析出する結晶としては、酸で晶析し、かつ、酸と塩基とで可逆反応するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、カルボン酸、有機アンモニウム塩、アミノ基保護アミノ酸等の有機酸等が挙げられる。

#### 【0050】

また、上記原料化合物が有するアニオン性官能基としては、具体基には、例えば、カルボキシル基、スルホン酸基、スルフェン酸基、ホスホン酸基、ホスフィン酸基、フェノール性水酸基等が挙げられるが、特に限定されるものではない。

#### 【0051】

上記原料化合物は、水の存在下で酸または塩基と接触させることにより、該酸または塩基と反応して晶析あるいは溶解する。

#### 【0052】

本実施の形態では、例えば、上記原料化合物を水またはアルカリに溶解させることにより調製した原料化合物溶液、好適には、原料化合物水溶液を反応液として、該反応液に酸および／または塩基を添加する場合を例に挙げて説明するものとするが、本発明は、これに限定されるものではなく、原料化合物に対し後から、例えば、酸あるいは塩基を添加する際に、該酸あるいは塩基とともに水を添加しても構わない。また、予め原料化合物溶液を調製する場合であっても、酸および／または塩基を水と混合して添加しても構わない。

#### 【0053】

上記原料化合物を溶解する溶媒としては、水系溶媒、具体的には、例えば、水；水と混ざり合う有機溶媒；またはそれらの混合物等が挙げられる。上記溶媒としては、水と均一に混ざり合うものであれば、特に限定されるものではないが、最も好ましくは水である。

#### 【0054】

また、上記有機溶媒としては、具体的には、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N-メチル



ー2ーピロリドン、ジメチルスルホキサイド、ジメチルホルムアミド等が挙げられるが、これに限定されるものではない。これら有機溶媒は、一種類のみを用いてもよく、適宜二種類以上を混合して用いても構わない。

#### 【0055】

さらに、上記の溶媒としては、上記した水系溶媒と疎水性溶媒とが二層以上の層に分離している状態の混合物であっても構わない。

上記疎水性溶媒としては、具体的には、例えば、トルエン、ノルマルヘキサン、ノルマルヘプタン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、モノクロロベンゼン、オルトジクロロベンゼン、メチルtertブチルエーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン等が挙げられるが、これに限定されるものではない。これら疎水性溶媒もまた、一種類のみを用いてもよく、適宜二種類以上を混合して用いても構わない。

#### 【0056】

使用する塩基は、該塩基を加えることにより原料化合物を溶解することができるものであればよく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、アンモニアガス、アンモニア水、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、酸化カルシウム、炭酸カルシウム等が挙げられる。

#### 【0057】

また、使用する酸は、使用する溶媒との組み合わせにおいて、上記目的の化合物の溶解度が小さいもの、すなわち、上記原料化合物と反応して目的の化合物を晶析させることができるものであればよく、例えば、硫酸アンモニウム、炭酸ガス、塩酸ガス、 $SO_x$ 、 $NO_x$ 等が挙げられる。これら酸のなかでも、塩酸、硫酸、酢酸が、取扱いが容易であることから好適である。

#### 【0058】

本実施の形態にかかる晶析方法は、例えば、中性以下のpHの水溶液中にて晶析する化合物の水溶液を酸と反応させて該化合物の結晶を製造する方法に好適に用いられる。

#### 【0059】

本実施の形態にかかる晶析方法は、前記したように水に難溶あるいは不溶の化

合物の結晶化に特に有効であり、このような化合物の結晶の製造に好適に用いることができるが、これに限定されるものではなく、原料化合物を酸と反応させることにより、酸で晶析し、かつ、酸と塩基とで可逆反応する化合物の晶析全般に適用することができる。

#### 【0060】

本実施の形態にかかる晶析方法によれば、酸による目的の化合物の結晶析出と反応液の中和とを同時に行うことができる。

#### 【0061】

本実施の形態にかかる晶析方法においては、一旦、晶析により析出した結晶を、どの時点で、どの程度まで塩基で原料化合物の状態に戻すかによって、最終的に必要とされる酸の添加量が決定される。

#### 【0062】

以下に、上記第1の方法および第2の方法について各々図を参照して具体的に説明する。

まず、上記第1の方法について説明する。

#### 【0063】

上記第1の方法に用いられる反応容器（晶析反応槽）としては、ディスクタービン翼、パドル翼、3枚後退翼等の後退翼、アンカー翼等を備えた、攪拌機付きの攪拌槽等が挙げられるが、該反応容器としては、原料化合物と酸および塩基との反応に用いることができるものであれば特に限定されるものではなく、その規模（容量）や形状、材質等も、特に限定されない。

#### 【0064】

なお、上記反応容器としては、該反応容器外壁側に、例えば冷媒または熱媒の導通により上記反応容器を通じて該反応容器内の反応液の冷却または加熱が可能なジャケットを有する反応容器が好適に用いられる。上記反応容器が、このようなジャケットを有していることで、中和熱の除去等、反応温度の制御が容易となる。

#### 【0065】

上記攪拌機（攪拌翼）による攪拌回転数は、反応容器での単位容積あたりの攪

拌動力が  $0.05 \sim 2.0 \text{ kW/m}^3$  の範囲となるように設定されることが好ましく、 $0.1 \sim 0.4 \text{ kW/m}^3$  の範囲内となるように設定されることがより好ましい。

#### 【0066】

さらに、上記反応容器は、攪拌翼以外に、板バッフル、ビーバーテールバッフル、フィンガーバッフル、ディスク型バッフル、ドーナツ型バッフル等のバッフルを有してもよい。

#### 【0067】

図1に、上記第1の方法に好適に用いられる晶析装置の一例を示す。

図1に示す晶析装置1は、晶析反応に用いられる晶析反応槽としての反応容器2と、該反応容器2内に酸を供給する酸供給ライン3（酸供給手段）と、該反応容器2内に塩基を供給する塩基供給ライン4（塩基供給手段）とを備えている。

#### 【0068】

上記反応容器2には、上記反応容器2内に導入された反応液を攪拌して反応させる攪拌機5が設置されている。また、該反応容器2は、その外壁側に、温水等の熱媒の入口または出口となる図示しない導通口を有するジャケット6を備えている。

#### 【0069】

上記酸供給ライン3は、酸を貯蔵する酸貯蔵槽7、酸供給路（流路）となる中空状の連結管8・9、酸を上記反応容器2内に滴下供給するための滴下管10、並びに、上記連結管8・9に介在して設けられ、上記酸貯蔵槽7に貯蔵された酸を、連結管8・9を介して上記滴下管10に送出する、酸供給用のポンプ11を備えている。

#### 【0070】

また、上記塩基供給ライン4は、塩基を貯蔵する塩基貯蔵槽12、塩基供給路（流路）となる中空状の連結管13・14、塩基を上記反応容器2内に滴下供給するための滴下管15、並びに、上記連結管13・14に介在して設けられ、上記塩基貯蔵槽12に貯蔵された塩基を、連結管13・14を介して上記滴下管15に送出する、塩基供給用のポンプ16を備えている。

## 【0071】

次に、上記晶析装置 1 を用いた晶析動作の一例について以下に説明する。

まず原料化合物を水またはアルカリに溶解させることにより、原料化合物溶液を調製する。次いで、該原料化合物溶液を反応液として上記反応容器 2 に導入する。次いで、ポンプ 11 を用いて酸貯蔵槽 7 に貯蔵されている酸を、連結管 8・9 を通じて滴下管 10 から上記反応容器 2 内の反応液に供給する。上記酸は、例えば、予め、所望の濃度となるように水に希釈して酸貯蔵槽 7 に貯蔵されている。本実施の形態では、例えば、6 N の塩酸水溶液を用いるものとするが、本発明は、これに限定されるものではない。

## 【0072】

上記反応液中の原料化合物は、前記したように、該反応容器 2 内に導入された酸と反応し、これにより、目的の化合物が、(II) の過飽和状態、並びに (III) の急速な過飽和状態の解消の時期を経て (IV) の飽和状態に至り、結晶として析出する。

## 【0073】

次いで、上記 (IV) の任意の時点で、ポンプ 16 を用いて塩基貯蔵槽 12 に貯蔵されている塩基を、連結管 13・14 を通じて滴下管 15 から上記反応容器 2 内の反応液に供給して、該反応容器 2 内の微細な結晶、つまり、析出した結晶の一部を溶解させる。

## 【0074】

上記塩基の供給のタイミングは、上記原料化合物から一旦目的の化合物を全て晶析させた後でもよいし、上記原料化合物から一旦目的の化合物の一部を晶析させた後でもよいが、塩基および酸の使用量をできるだけ少なく抑えるためには、後者、特に、結晶が析出した時点で、上記反応液に塩基を供給することが好ましい。

## 【0075】

結晶の析出は、目視によって確認することもできるし、結晶が出た瞬間に pH が大きく変動することを利用して pH 計を用いて pH 変化を検出することもできる。勿論、結晶の析出を確認することなく、上記原料化合物のアニオン性官能基

の当量数 1 に対して、酸の当量数として、1 あるいはそれ以上の過剰量を用いて、結晶を析出させることにより、一連の反応が全て自動的に行われるように制御してもよい。

#### 【0076】

次いで、ポンプ 11 を用いて酸貯蔵槽 7 に貯蔵されている酸を、再度、連結管 8・9 を通じて滴下管 10 から上記反応容器 2 内の反応液に供給する。これにより、塩基によって溶解させた結晶分の原料化合物が再度、晶析に供され、結晶成長により、平均粒子径が大きな結晶を得ることができる。

#### 【0077】

本実施の形態にかかる晶析方法においては、供給される酸の当量数よりも供給される塩基の当量数が少なく、かつ、原料化合物中に含まれるアニオン性官能基を全て酸性化するために必要な酸の量に加えて塩基により中和される酸の量が上記原料化合物に対して用いられる。つまり、本実施の形態にかかる晶析方法においては、供給される酸の当量数よりも原料化合物に含まれるアニオン性官能基と供給される塩基との当量数の和が小さくなるように酸および塩基の使用量が決定される。上記塩基の使用量については、塩基により中和される分を除いた酸の当量数が上記(II)の領域まで減少するように設定すればよく、例えば、一旦、酸を添加して晶析した後、再度塩基を供給しても溶け残った結晶の量が、上記化合物を酸と反応させることにより析出する全結晶の 1～30 重量%の範囲内（言い換えれば、原料化合物の 1～30 重量%の範囲内）、好ましくは 5～20 重量%の範囲内となるように上記塩基を添加すればよい。

#### 【0078】

望ましくは、結晶として析出している目的の化合物量、すなわち、種晶となる結晶の量が、原料化合物のアニオン性官能基の当量数 1 に対して 0.03～0.3 の範囲内、より望ましくは、0.05～0.15 の範囲内となるように上記塩基の使用量を設定すればよい。これにより、結晶成長期間が長くなり、高い効果を得ることができる。

#### 【0079】

より具体的には、上記反応において、最初に使用する酸の当量数は、上記原料

化合物に含まれるアニオン性官能基の当量数 1 に対し、0.33～3 の範囲内であり、好ましくは 0.5～1.3 の範囲内である。また、使用する塩基の当量数は、上記原料化合物中に含まれるアニオン性官能基の当量数 1 に対して、最初を使用した酸の当量数から 0.03～0.3 を減じた値の範囲内であり、好ましくは、最初に使用した酸の当量数から 0.05～0.15 を減じた値の範囲内である。塩基滴下後に使用する酸の量については、原料化合物に対して、最初を使用した酸の当量数と塩基滴下後に使用する酸の当量数との和から使用した塩基の当量数を減じた値が、0.9～3 の範囲内であり、好ましくは 1.0～1.3 の範囲内である。

#### 【0080】

なお、上記酸および塩基の供給時間や供給位置、供給方法については、特に限定されるものではなく、酸および塩基の供給には、必ずしも上記した構成を有する酸供給ライン 3 あるいは塩基供給ライン 4 を用いる必要はなく、当然、酸および塩基の供給に必ずしも滴下管 10・15 を必要とはしない。また、滴下管 10・15 を用いる場合、上記各滴下管 10・15 は、上記反応容器 2 の任意の位置に設けることができる。

#### 【0081】

また、上記晶析装置 1 を構成する各部材の材質や大きさ等は、上記した原料化合物と酸または塩基との反応に用いることができるものであれば特に限定されるものではない。

#### 【0082】

さらに、上記反応容器 2 に対する反応液の投入量は、晶析対象成分の濃度や使用される酸および塩基の量等に応じて適宜設定すればよく、特に限定されない。

#### 【0083】

また、上記した各反応における反応時間や反応温度、反応圧力等の条件も、原料化合物の種類や量、酸あるいは塩基との組み合わせ等に応じて適宜設定すればよく、特に限定されるものではない。

#### 【0084】

なお、晶析に際し、上記反応液に酸および塩基を添加することで、僅かずつで

はあるが、反応液の液量が増加するため、この液量の増加を考慮した反応容器 2 並びに反応条件を用いることが望ましい。

#### 【0085】

次に、上記第 2 の方法について説明する。

上記第 2 の方法として、上記したように同じ反応容器内で正反応を行いながら逆反応を行う場合、該方法に用いられる晶析装置としては、前記図 1 に示す晶析装置 1 を用いることができる。

#### 【0086】

上記第 2 の方法に用いられる反応容器 2（晶析反応槽）としては、ディスクタービン翼、パドル翼、3 枚後退翼等の後退翼、アンカー翼等を備えた、攪拌機付きの攪拌槽等、前記第 1 の方法に用いられる反応容器 2 と同様の反応容器を用いることができる。該反応容器 2 としては、原料化合物と酸および塩基との反応に用いることができるものであれば特に限定されるものではなく、その規模（容量）や形状、材質等も、特に限定されない。

#### 【0087】

また、上記第 2 の方法においても、上記反応容器 2 としては、反応容器外壁側に、例えば冷媒または熱媒の導通により上記反応容器を通じて該反応容器内の反応液の冷却または加熱が可能なジャケットを有する反応容器が好適に用いられる。上記反応容器 2 が、このようなジャケットを有していることで、中和熱の除去等、反応温度の制御が容易となる。

#### 【0088】

上記攪拌機 5（攪拌翼）による攪拌回転数は、反応容器 2 での単位容積あたりの攪拌動力が  $0.05 \sim 2.0 \text{ kW/m}^3$  の範囲となるように設定されることが好ましく、 $0.05 \sim 0.3 \text{ kW/m}^3$  の範囲内となるように設定されることがより好ましい。

#### 【0089】

さらに、上記反応容器 2 は、攪拌翼以外に、板バッフル、ビーバーテールバッフル、フィンガーバッフル、ディスク型バッフル、ドーナツ型バッフル等のバッフルを有してもよい。特に、上記第 2 の方法として、前記(2)で示したように、

同じ反応容器 2 内で正反応を行いながら逆反応を行う場合、このように上記反応容器 2 内がバッフル等で部分的に仕切られていることで、酸と塩基とが中和によって無駄に消費されることを抑制することができる。

#### 【0090】

なお、この場合においても各滴下管 10・15 は、図 1 に示す反応容器 2 の任意の位置に設けることができるが、このように、反応容器 2 内の不均一さを利用して塩基を加える場合には、酸と塩基とが中和によって無駄に消費されることを抑制するために、酸と塩基とが、使用する反応容器 2 における該反応容器 2 内のフローパターンから互いに混ざり合い難い位置、つまり、滴下した酸と塩基とが互いに接触し難い位置に供給されることが望ましく、両滴下管量 10・15 が、互いにできるだけ離間して設けられていることが望ましい。

#### 【0091】

なお、図 1 に示す晶析装置 1 では、酸供給用の滴下管 10 が、上記反応容器 2 の底部に設けられる一方、塩基供給用の滴下管 15 が、上記反応容器 2 内の反応液の液面よりも上方、つまり、反応容器 2 内における上部に設けられ、これにより、上記反応容器 2 内の底部に酸が供給され、上記反応容器 2 内の上部に塩基が供給される構成としたが、上述したように両滴下管 10・15 が、互いに離れた位置に形成されていれば、これに限定されるものではない。

#### 【0092】

但し、微細な結晶は、攪拌により上方に移動し易い傾向にあるため、図 1 に示すように、滴下管 10・15 を用いて、酸は、反応容器 2 内の攪拌機 5（攪拌翼）近傍に、塩基は、攪拌液である反応液の表面に供給するとよい。つまり、上記晶析装置 1 は、酸供給用の滴下管 10 が上記反応容器 2 の底部に設けられると共に、塩基供給用の滴下管 15 が、上記反応容器 2 の上部に設けられていることが、微細な結晶を低減して平均粒子径が大きな結晶を製造する上で望ましい。

#### 【0093】

次に、上記第 2 の方法において上記晶析装置 1 を用いた晶析動作の一例について以下に説明する。

まず原料化合物を水またはアルカリに溶解させることにより、原料化合物溶液を



調製する。次いで、該原料化合物溶液を反応液として上記反応容器 2 に導入する。ここまでは上記第 1 の方法と同じであるが、上記 (2) の方法を用いる場合、ポンプ 1 1 を用いて酸貯蔵槽 7 に貯蔵されている酸を、連結管 8・9 を通じて滴下管 1 0 から上記反応容器 2 内の反応液に供給しながら、ポンプ 1 6 を用いて塩基貯蔵槽 1 2 に貯蔵されている塩基を、連結管 1 3・1 4 を通じて滴下管 1 5 から上記反応容器 2 内の反応液に供給する。

#### 【0 0 9 4】

この場合、上記塩基の供給を開始するタイミングは特に限定されるものではないが、上記正反応と逆反応とを効率良く行うためには、酸を供給開始後、結晶が析出し始めてから塩基の供給を開始することが望ましい。

#### 【0 0 9 5】

上記反応液中の原料化合物は、酸の供給位置付近においては正反応が支配的に起こり、塩基の供給位置付近においては逆反応が支配的に起こる。酸の供給位置付近において析出した結晶は、攪拌により塩基の供給位置付近において微細な結晶が溶解され、残った結晶は、酸の滴下位置近傍で結晶成長する。上記の方法においては、上記反応容器 2 内でこの反応が繰り返されて、残った結晶は次第に大きな結晶となる。

#### 【0 0 9 6】

なお、上記の晶析方法においても、供給する酸のモル比よりも原料化合物と供給する塩基とのモル比の和が小さくなるように酸および塩基の使用量が決定される。

#### 【0 0 9 7】

使用する塩基の当量数は、原料化合物中に含まれるアニオン性官能基の当量数 1 に対して通常、0. 5～1 0 の範囲内であり、好ましくは、0. 8～2. 5 の範囲内である。

#### 【0 0 9 8】

また、使用する酸の当量数は、用いられる塩基の当量数に、0. 9～1. 5、好ましくは 1. 0～1. 3 を加えた範囲内である。

#### 【0 0 9 9】

塩基の供給は、一定速度で行ってもよいが、間欠的に滴下する方が、反応容器 2 内の不均一さが大きくなり、結晶の平均粒子径を大きくする傾向があることからより望ましい。

#### 【0100】

上記晶析方法において、供給される塩基の当量数が多い方が結晶の平均粒子径を大きくする傾向があることから好ましい。また、塩基濃度は、濃い方が結晶の平均粒子径を大きくする傾向があることから好ましい。

#### 【0101】

なお、塩基の使用量、滴下時間等は、上記晶析装置 1 のフローパターン、つまり、この場合は上記反応容器 2 のフローパターンに起因する混合状態によって変化するため、条件を変化させて最適化されることが望ましい。つまり、上記の方法においては、反応容器 2 内に適度な淀みがあるように、攪拌条件、滴下位置、滴下速度、滴下量のバランスの最適化を行うことが望ましい。

#### 【0102】

また、上記したように晶析反応槽内に直接塩基を加えるのではなく、晶析反応槽とは異なる反応容器内に反応液を移して塩基を加え、再度晶析反応槽に戻すことにより上記した一連の反応を行ってもよい。

#### 【0103】

以下に、晶析反応槽とは異なる反応容器内に反応液を移して塩基を加え、再度晶析反応槽に戻すことにより上記した一連の反応を行う方法として、前記(3)に示したように、正反応と逆反応とを異なる反応容器にて行い、この異なる反応容器の間で反応液を循環させて上記した正反応と逆反応とを交互に繰り返し行う方法について図 2 を参照して具体的に説明する。

#### 【0104】

図 2 に、上記方法に好適に用いられる晶析装置の一例を示す。

図 2 に示す晶析装置 20 は、原料化合物を酸によって晶析するための晶析反応槽としての第 1 の反応容器 21 と、上記第 1 の反応容器 21 で晶析により析出した結晶の一部を塩基で溶解するための逆反応用の反応容器としての第 2 の反応容器 31 と、上記第 1 の反応容器 21 内に酸を供給する酸供給ライン 40 (酸供給手

段) と、上記第 2 の反応容器 31 内に塩基を供給する塩基供給ライン 50 (塩基供給ライン) と、上記第 1 の反応容器 21 と第 2 の反応容器 31 との間で反応液を循環させる反応液循環ライン 60 (反応液循環手段) とを備えている。

#### 【0105】

上記第 1 の反応容器 21 には、該第 1 の反応容器 21 内に導入された反応液を攪拌して反応させる攪拌機 22 が設置されている。また、該第 1 の反応容器 21 は、その外壁側に、温水等の熱媒の入口または出口となる図示しない導通口を有するジャケット 23 を備えている。

#### 【0106】

同様に、上記第 2 の反応容器 31 には、該第 2 の反応容器 31 内に導入された反応液を攪拌して反応させる攪拌機 32 が設置されている。また、該第 2 の反応容器 31 は、その外壁側に、温水等の熱媒の入口または出口となる図示しない導通口を有するジャケット 33 を備えている。

#### 【0107】

上記酸供給ライン 40 は、酸を貯蔵する酸貯蔵槽 41、酸供給路 (流路) となる中空状の連結管 42・43、酸を上記第 1 の反応容器 21 内に滴下供給するための滴下管 44、並びに、上記連結管 42・43 に介在して設けられ、上記酸貯蔵槽 41 に貯蔵された酸を、連結管 42・43 を介して上記滴下管 44 に送出する、酸供給用のポンプ 45 を備えている。

#### 【0108】

また、上記塩基供給ライン 50 は、塩基を貯蔵する塩基貯蔵槽 51、塩基供給路 (流路) となる中空状の連結管 52・53、塩基を上記第 2 の反応容器 31 内に滴下供給するための滴下管 54、並びに、上記連結管 52・53 に介在して設けられ、上記酸貯蔵槽 51 に貯蔵された酸を、連結管 52・53 を介して上記滴下管 54 に送出する、塩基供給用のポンプ 55 を備えている。

#### 【0109】

なお、第 1 および第 2 の各反応容器 21・31 や酸供給ライン 40、塩基供給ライン 50 等の各々の構成、並びに、第 1 および第 2 の各反応容器 21・31 における各反応攪拌回転数等の晶析条件は、上述した通りであり、上記晶析装置 1

を用いた場合と同様に設定することができる。すなわち、上記晶析装置 20 における晶析条件は、正反応と逆反応とを各々別々の反応容器を用いて行うと共に、上記反応液循環ライン 60 を用いて上記第 1 の反応容器 21 と第 2 の反応容器 31 との間で反応液を循環させる以外は、上述した晶析装置 1 を用いた第 2 の方法による晶析条件と同様に設定することができる。

#### 【0110】

上記反応液循環ライン 60 は、上記第 1 の反応容器 21 と第 2 の反応容器 31 とを連結し、第 1 の反応容器 21 内の反応液を上記第 2 の反応容器 31 に送出する送路と、上記第 1 の反応容器 21 と第 2 の反応容器 31 とを連結し、第 2 の反応容器 31 内の反応液を上記第 1 の反応容器 21 に送出する戻路とを有している。

#### 【0111】

上記反応液循環ライン 60 の送路には、上記第 1 の反応容器 21 内の反応液を吸引する吸引管 61 と、反応液の流路となる中空状の連結管 62・63 と、上記連結管 62・63 に介在して設けられ、上記第 1 の反応容器 21 内の反応液を、連結管 62・63 を介して上記第 2 の反応容器 31 に送る、反応液循環用のポンプ 64 が設けられている。

#### 【0112】

また、上記反応液循環ライン 60 の戻路には、上記第 2 の反応容器 31 内の反応液を吸引する吸引管 67 と、反応液の流路となる中空状の連結管 68・69 と、上記連結管 68・69 に介在して設けられ、上記第 2 の反応容器 31 内の反応液を、連結管 68・69 を介して上記第 1 の反応容器 21 に送る、反応液循環用のポンプ 70 が設けられている。

#### 【0113】

これにより、上記各晶析装置 21・31 内の反応液は、各吸引管 61・67 により各連結管 62・68 を通じて各ポンプ 64・70 へと抜き出され、さらに、各連結管 63・69 を通じて各反応容器 21・31 に導入されることで、各反応容器 21・31 間で循環されるようになっている。

#### 【0114】

なお、上記反応容器 21・31 としては、例えば、攪拌混合槽、ラインミキサー、スタティックミキサー等が挙げられるが、特に限定されるものではない。これら反応容器 21・31 としては、前記反応容器 2 と同様の反応容器を使用することもでき、原料化合物と酸および塩基との反応に用いることができるものであれば特に限定されるものではなく、その規模（容量）や形状、材質等も、特に限定されない。

#### 【0115】

次に、上記晶析装置 20 を用いた晶析動作の一例について以下に説明する。まず原料化合物を水またはアルカリに溶解させることにより、原料化合物溶液を調製する。次いで、該原料化合物溶液を反応液として第 1 の反応容器 21 に導入する。次いで、ポンプ 45 を用いて酸貯蔵槽 41 に貯蔵されている酸を、連結管 42・43 を通じて滴下管 44 から上記反応容器 21 内の反応液に供給する。上記酸は、前記したように、例えば、予め、所望の濃度となるように水に希釈して酸貯蔵槽 41 に貯蔵されている。

#### 【0116】

上記第 1 の反応容器 21 中の原料化合物は、該第 1 の反応容器 21 内に導入された酸と反応し、結晶として析出する。この析出した結晶が分散された反応液は、反応液循環ライン 60 の送路に設けられたポンプ 64 により、吸引管 61 を用いて上記第 1 の反応容器 21 から抜き出され、連結管 62・63 を通じて第 2 の反応容器 31 内に導入される。

#### 【0117】

上記第 2 の反応容器 31 内には、塩基貯蔵槽 51 に貯蔵されている塩基が、ポンプ 55 により連結管 52・53 を通じて滴下管 54 から滴下供給されている。このため、上記第 2 の反応容器 31 に導入された反応液中の結晶は、該第 2 の反応容器 31 内に供給された塩基と反応してその一部が溶解し、反応液内には、比較的大きな結晶のみが残る。なお、上記塩基は、前記したように、例えば、予め、所望の濃度となるように水に希釈して塩基貯蔵槽 51 に貯蔵されている。

#### 【0118】

上記第 2 の反応容器 31 内で微細な結晶が溶解された反応液は、反応液循環ラ

イン 60 の戻路に設けられたポンプ 70 により、吸引管 67 を用いて上記第 2 の反応容器 31 から抜き出され、連結管 68・69 を通じて第 1 の反応容器 21 内に戻される。

#### 【0119】

第 1 の反応容器 21 では、滴下管 44 を通じて酸貯蔵槽 41 から滴下供給されている酸によって、新たな結晶が生成する一方で、上記第 2 の反応容器 31 を介して循環された反応液内の結晶を核（種晶）として結晶成長する。

#### 【0120】

この第 1 の反応容器 21 内の反応液は、再び、反応液循環ライン 60 の送路を通じて第 2 の反応容器 31 に導入され、ここで、第 1 の反応容器 21 で新たに生成された微細な結晶が溶解されて再び第 1 の反応容器 21 に戻される。これを繰り返すことで、より大きな平均粒子径を有する結晶が製造される。

#### 【0121】

なお、上記晶析装置 20 を用いた場合、上記第 2 の反応容器 31 に塩基が供給されており、上記反応液循環ライン 60 の送路によって上記第 2 の反応容器 31 に供給された反応液中の微細な結晶が溶解することで、上記反応液循環ライン 60 の戻路では、比較的大きな結晶が該反応液循環ライン 60 の戻路を通過して第 1 の反応容器 21 に戻される様子を観察することができる。

#### 【0122】

上記した晶析装置 20 を用いれば、上記反応液の循環は、ポンプ 64・70 によりその循環量並びに反応液の送出のタイミング等を制御することができる。したがって、上記の晶析装置 20 を用いることで、例えば上記した各反応容器、つまり、第 1 の反応容器 21 および第 2 の反応容器 31 での反応時間の調整を行うことができる。なお、上記晶析装置 20 を用いて常に反応液を循環させた状態で晶析を行うことができることは言うまでもないことである。

#### 【0123】

上記した晶析装置 20 を用いた場合の晶析条件は、前記晶析装置 1 を用いた第 2 の方法における晶析条件と同様に設定される。

#### 【0124】

例えば、上記攪拌機 22（攪拌翼）による攪拌回転数は、上記第 1 の反応容器 21 での単位容積あたりの攪拌動力が  $0.05 \sim 2.0 \text{ kW/m}^3$  の範囲内となるように設定されることが好ましく、 $0.05 \sim 0.3 \text{ kW/m}^3$  の範囲内となるように設定されることがより好ましい。

#### 【0125】

但し、上記した晶析装置 20 を用いる場合、塩基供給側においては、攪拌回転数は、結晶を溶解するのに十分な程度であればよく、例えば、上記各攪拌機 32（攪拌翼）による攪拌回転数は、上記第 2 の反応容器 31 での単位容積あたりの攪拌動力が  $0.1 \sim 2.0 \text{ kW/m}^3$  の範囲内となるように設定されることが好ましい。

#### 【0126】

つまり、上記攪拌機 22 では、結晶を壊さないように比較的ゆっくり攪拌することが望ましいが、上記攪拌機 32 では特に限定されず、比較的強く攪拌する方が、結晶の溶解が速やかに実施できることから好ましい。

#### 【0127】

上記の晶析方法においても、供給する酸の当量数よりも原料化合物のアニオン性官能基の当量数と供給される塩基の当量数との和が小さくなるように酸および塩基の使用量が決定される。

#### 【0128】

使用する塩基の当量数は、原料化合物のアニオン性官能基の当量数 1 に対して  $0.1 \sim 2.5$  の範囲内であり、好ましくは、 $0.75 \sim 1.5$  の範囲内である。

#### 【0129】

また、使用される酸の当量数としては、用いられる塩基の当量数に  $0.9 \sim 1.5$ 、好ましくは  $1.0 \sim 1.2$  を加えた値の範囲内である。

#### 【0130】

但し、上記の方法においては、塩基の使用量は、反応容器 31 がアルカリ性である時間が長い方がよく、塩基の使用当量数を  $M$ 、滴下時間を  $T \text{ (min)}$ 、単位時間当りの反応液の循環量を  $F \text{ (ml/min)}$ 、系内、つまり、上記晶析装

置 20 における最大液量と最小液量の対数平均（すなわち、第 1 の反応容器 21 および第 2 の反応容器 31 中の液量および連結管 62・63・68・69 内の液量の総和の最大量と最小量の対数平均）を  $L$  (ml) とすると、 $L \times M / T / F$  で示される値 ( $\alpha$ ) が 0.5 以上、1.5 未満となる範囲内、好ましくは、0.7 以上、1.1 未満の範囲内となるように設定されることが望ましい。

#### 【0131】

なお、図 2 に示す晶析装置 20 では、吸引管 61、67 を用いて第 1 の反応容器 21 および第 2 の反応容器 31 から反応液を抜き出す構成としたが、本発明はこれに限定されるものではなく、例えば第 1 の反応容器 21・第 2 の反応容器 31 の底部あるいは周壁等に反応液排出口を設け、該反応液排出口から反応液を抜き出す構成としてもよい。つまり、上記反応液循環ライン 60 を構成する各連結管 62・63・68・69 や吸引管 61・67 もまた、滴下管 44・54 同様、上記各反応容器 21・31 の任意の部分に接続することができる。

#### 【0132】

また、図 2 に示す晶析装置 20 では、反応液循環ライン 60 の送路により、第 2 の反応容器 31 の上部に第 1 の反応容器 21 から排出された反応液が供給され、反応液循環ライン 60 の戻路により、第 1 の反応容器 21 の上部に第 2 の反応容器 31 から排出された反応液が供給される構成としたが、上記晶析装置 20 の構成は、これに限定されるものではない。また、各反応容器や供給ライン、循環ライン等は、複数設けられていても構わない。

#### 【0133】

また、上記第 2 の方法においても、上記第 1 の反応容器 31 に初めに投入する反応液の投入量、各反応における反応時間や反応温度、反応圧力等の条件は、原料化合物の種類や量、酸あるいは塩基との組み合わせ等に応じて適宜設定すればよく、特に限定されるものではない。

#### 【0134】

以上のように、本実施形態によれば、上記した各晶析方法により晶析することで、微細な結晶を低減させることができ、しかも、結晶成長に用いられる化合物の割合を高め、効率よく結晶成長させることが可能となるので、平均粒径が大き



い結晶、嵩密度が大きな粉体を得ることができる。

#### 【0135】

上記した各晶析方法を用いて得られる結晶は、平均粒径が大粒子側にシフトすることが期待される。これにより、上記結晶を含む反応液を濾別する際に、該反応液の濾過性が良くなるといった効果や、得られた目的の化合物の粉体は、嵩密度が大きくなる、流動性が良くなるといった効果を得ることができる。

#### 【0136】

本発明は上述した各実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。

#### 【0137】

##### 【実施例】

以下、実施例および比較例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 【0138】

##### 〔実施例1〕

半径30mmの3枚後退翼（攪拌機）を備えた1000mlのセパラブルフラスコ（反応容器）に、サリチル酸12.02g、8mol/l（20℃）の水酸化ナトリウム水溶液15.17g、水499.87gを加え、サリチル酸を完全に溶解させて原料化合物の溶液（反応液）とした。

#### 【0139】

続いて、上記3枚後退翼の攪拌回転数を370rpmに設定し、内温30℃にて定量ポンプを用いて上記セパラブルフラスコ内液表面に、6mol/l（20℃）の塩酸19.14gを29分間かけて滴下した。塩酸の滴下開始から7分目に、目視にて急激な結晶析出が観察された。

#### 【0140】

続いて、上記セパラブルフラスコ内液表面に、8mol/lの水酸化ナトリウム水溶液（20℃）11.02gを8分間かけて仕込んだ後、定量ポンプを用いて上記セパラブルフラスコ内液表面に、6mol/l（20℃）の塩酸12.7

5 g を 20 分間かけて滴下した。

【0141】

続いて、上記セパラブルフラスコ内の反応液を減圧濾過後、減圧乾燥させてサリチル酸の結晶 10.35 g を得た。次いで、該結晶の体積基準平均径を、レーザ回折式粒度分布測定機（英国 Malvern Instruments Ltd. 製の「Master Sizer S Long bed」（商品名））で測定したところ、体積基準平均径は  $75.8 \mu\text{m}$  であった。

【0142】

〔比較例 1〕

半径 30 mm の 3 枚後退翼（攪拌機）を備えた 1000 ml のセパラブルフラスコ（反応容器）に、サリチル酸 12.02 g、 $8 \text{ mol/l}$ （ $20^\circ\text{C}$ ）の水酸化ナトリウム水溶液 15.18 g、水 500.01 g を加え、サリチル酸を完全に溶解させて原料化合物の溶液（反応液）とした。

【0143】

続いて、上記 3 枚後退翼の攪拌回転数を 370 rpm に設定し、内温  $30^\circ\text{C}$  にて定量ポンプを用いて上記セパラブルフラスコ内液表面に、 $6 \text{ mol/l}$ （ $20^\circ\text{C}$ ）の塩酸 19.15 g を 30 分間かけて滴下した。塩酸の滴下開始から 10 分目に、目視にて急激な結晶析出が観察された。

【0144】

続いて、上記セパラブルフラスコ内の反応液を減圧濾過後、減圧乾燥させてサリチル酸の結晶 9.97 g を得た。次いで、該結晶の体積基準平均径を、実施例 1 と同じレーザ回折式粒度分布測定機で測定したところ、体積基準平均径は  $53.3 \mu\text{m}$  であった。

【0145】

〔実施例 2〕

半径 23 mm の 3 枚後退翼（攪拌機）を備えた 500 ml のセパラブルフラスコ（反応容器）に、アジピン酸 14.62 g、 $8 \text{ mol/l}$ （ $20^\circ\text{C}$ ）の水酸化ナトリウム水溶液 17.53 g、水 199.01 g を加え、アジピン酸を完全に溶解させて原料化合物の溶液（反応液）とした。

## 【0146】

続いて、上記3枚後退翼の攪拌回転数を171rpmに設定し、内温30℃にて滴下ロート（滴下管）を用いて、6mol/l（20℃）の塩酸40.26gを、上記セパラブルフラスコ内下部に40分間かけて滴下した。

## 【0147】

塩酸の滴下開始から16分目に、8mol/l（20℃）の水酸化ナトリウム水溶液15.95gを、上記セパラブルフラスコ内の反応液の液表面に、滴下ロートを用いて、上記酸の滴下と並行して同時に滴下を行い、24分で滴下を終了した。

## 【0148】

その後、上記反応に用いた塩酸滴下用の滴下ロート並びに水酸化ナトリウム滴下用の滴下ロートを、各々3.19g、2.08gの水で洗浄した。

## 【0149】

続いて、上記セパラブルフラスコ内の反応液を減圧濾過後、減圧乾燥させてアジピン酸の結晶を得た。次いで、該結晶の体積基準平均径を、実施例1と同じレーザー回折式粒度分布測定機で測定したところ、体積基準平均径は175μmであった。得られたアジピン酸の結晶1.50gを内径8mmのガラス管に仕込んだところ、粉体の高さは90mmとなり、粉体の嵩密度は332kg/m<sup>3</sup>であった。

## 【0150】

## 〔比較例2〕

半径23mmの3枚後退翼を備えた500mlのセパラブルフラスコに、アジピン酸14.62g、8mol/l（20℃）の水酸化ナトリウム水溶液17.53g、水199.04gを加え、アジピン酸を完全に溶解して原料化合物の溶液（反応液）とした。

## 【0151】

続いて、上記3枚後退翼の攪拌回転数を316rpmに設定し、内温30℃にて滴下ロートを用いて、6mol/l（20℃）の塩酸21.96gを、上記セパラブルフラスコ内の反応液の液表面に26分間かけて滴下し、上記滴下ロート

を 4.12 g の水で洗浄した。

【0152】

続いて、上記セパラブルフラスコ内の反応液を減圧濾過後、減圧乾燥させてアジピン酸を得た。次いで、該結晶の体積基準平均径を、実施例 1 と同じレーザ回折式粒度分布測定機で測定したところ、体積基準平均径は  $129\ \mu\text{m}$  であった。

【0153】

得られたアジピン酸の結晶 1.50 g を内径 8 mm のガラス管に仕込んだところ、粉体の高さは 112 mm となり、粉体の嵩密度は  $267\ \text{kg}/\text{m}^3$  であった。

【0154】

〔実施例 3〕

半径 30 mm の 3 枚後退翼（攪拌機）を備えた 1000 ml のセパラブルフラスコ（第 1 の反応容器）に、ビオチン 50.13 g、 $8\ \text{mol}/\text{l}$ （ $20^\circ\text{C}$ ）の水酸化ナトリウム水溶液 35.88 g、水 600.1 g を加え、ビオチンを完全に溶解させて原料化合物の溶液（反応液）とし、上記 3 枚後退翼の攪拌回転数を 300 rpm に設定した。また、半径 23 mm の 3 枚後退翼（攪拌機）を備えた 500 ml のセパラブルフラスコ（第 2 の反応容器）に、水 100.22 g を加え、上記 3 枚後退翼の攪拌回転数を 350 rpm に設定した。上記第 1 の反応容器にディップ管を設置し、ポンプにて該第 1 の反応容器内の内容物（反応液）を、 $32.8\ \text{ml}/\text{min}$  で、上記第 2 の反応容器内の内容物の液表面に送液した。同時に、上記第 2 の反応容器にディップ管を設置し、ポンプにて該第 2 の反応容器内の内容物（反応液）を、 $32.8\ \text{ml}/\text{min}$  で、上記第 1 の反応容器内の内容物の液表面に送液し、両反応容器内の内容物を 10 分間循環させた。

【0155】

続いて、上記流量による循環を続けながら、内温  $30^\circ\text{C}$  にて定量ポンプを用いて、 $6\ \text{mol}/\text{l}$ （ $20^\circ\text{C}$ ）の塩酸 101.25 g を、上記第 1 の反応容器内の液表面に 45 分間かけて滴下した。同時に、上記流量による循環を続けながら、内温  $30^\circ\text{C}$  にて定量ポンプを用いて、 $8\ \text{mol}/\text{l}$ （ $20^\circ\text{C}$ ）の水酸化ナトリウム水溶液 48.96 g を上記第 2 の反応容器内の内容物の液表面に 45 分間かけ

て滴下した。

#### 【0156】

滴下終了後、両反応容器内の内容物を上記流量にて10分間循環させた。続いて、両反応容器内の反応液を減圧濾過後、減圧乾燥させてビオチンの結晶49.83gを得た。次いで、該結晶の体積基準平均径を、実施例1と同じレーザ回折式粒度分布測定機で測定したところ、体積基準平均径は24.1 $\mu$ mであった。また、該結晶の疎嵩密度および密嵩密度を、粉体物性測定機（ホソカワミクロン製の「パウダーテスター」（商品名））にて測定したところ、それぞれ219kg/m<sup>3</sup>、402kg/m<sup>3</sup>であった。

#### 【0157】

##### 〔比較例3〕

半径30mmの3枚後退翼（攪拌機）を備えた1000mlのセパラブルフラスコ（反応容器）に、ビオチン50.02g、8mol/l（20℃）の水酸化ナトリウム水溶液35.87g、水700.1gを加え、ビオチンを完全に溶解させて原料化合物の溶液（反応液）とし、上記3枚後退翼の攪拌回転数を300rpmに設定した。続いて、内温30℃にて定量ポンプを用いて、6mol/l（20℃）の塩酸44.93gを上記セパラブルフラスコ内の内容物（反応液）の液表面に40分間かけて滴下した。

#### 【0158】

続いて、上記セパラブルフラスコ内の反応液を減圧濾過後、減圧乾燥させてビオチンの結晶49.96gを得た。次いで、該結晶の体積基準平均径を、実施例3と同じレーザ回折式粒度分布測定機で測定したところ、体積基準平均径は14.6 $\mu$ mであった。また、該結晶の疎嵩密度および密嵩密度を、実施例3と同じ粉体物性測定機にて測定したところ、それぞれ188kg/m<sup>3</sup>、348kg/m<sup>3</sup>であった。

#### 【0159】

##### 〔実施例4〕

半径23mmの3枚後退翼（攪拌機）を備えた500mlのセパラブルフラスコ（反応容器）に、ニコチン酸20.13g、8mol/l（20℃）の水酸化

ナトリウム水溶液 28.50 g、水 300.73 g を加え、ニコチン酸を完全に溶解させて原料化合物の溶液（反応液）とした。続いて、上記 3 枚後退翼の攪拌回転数を 300 rpm に設定し、内温 5℃ にて滴下ロートを用いて上記セパラブルフラスコ内の内容物（反応液）の液表面に、6 mol/l（20℃）の塩酸 36.38 g を 3 分間かけて滴下した。塩酸の滴下開始から 1 分 10 秒目に、目視にて急激な結晶析出が観察された。

#### 【0160】

続いて、上記セパラブルフラスコ内の内容物の液表面に、8 mol/l（20℃）の水酸化ナトリウム水溶液 20.71 g を仕込んだ後、滴下ロートを用いて上記セパラブルフラスコ内の内容物の液表面に、6 mol/l（20℃）の塩酸 24.02 g を 2 分間かけて滴下した。

#### 【0161】

続いて、上記セパラブルフラスコ内の反応液を減圧濾過後、減圧乾燥させてニコチン酸の結晶 13.28 g を得た。次いで、該結晶の体積基準平均径を、実施例 1 と同じレーザ回折式粒度分布測定機で測定したところ、体積基準平均径は 20.4 μm であった。

#### 【0162】

##### 〔比較例 4〕

半径 23 mm の 3 枚後退翼（攪拌機）を備えた 500 ml のセパラブルフラスコ（反応容器）に、ニコチン酸 20.02 g、8 mol/l（20℃）の水酸化ナトリウム水溶液 28.49 g、水 300.31 g を加え、ニコチン酸を完全に溶解させて原料化合物の溶液（反応液）とした。

#### 【0163】

続いて、上記 3 枚後退翼の攪拌回転数を 300 rpm に設定し、内温 5℃ にて滴下ロートを用いて上記セパラブルフラスコ内の内容物（反応液）の液表面に、6 mol/l（20℃）の塩酸 36.16 g を 3 分間かけて滴下した。塩酸の滴下開始から 1 分 10 秒目に、目視にて急激な結晶析出が観察された。

#### 【0164】

続いて、上記セパラブルフラスコ内の反応液を減圧濾過後、減圧乾燥させてニ

コチン酸の結晶 1 4 . 1 0 g を得た。次いで、該結晶の体積基準平均径を、実施例 1 と同じレーザ回折式粒度分布測定機で測定したところ、体積基準平均径は 1 8 . 4  $\mu$  m であった。

#### 【0 1 6 5】

##### 【発明の効果】

本発明によれば、原料化合物を酸と反応させることにより晶析した結晶の一部を、塩基により再度溶解させ、この溶解した化合物を残りの結晶の存在下で再び酸と反応させることで、微細な結晶を低減させることができ、しかも、結晶成長に用いられる化合物の割合を高め、効率よく結晶成長させることが可能となるので、平均粒子径が大きい、嵩密度が大きな結晶を得ることができるという効果を奏する。

#### 【0 1 6 6】

また、本発明にかかる晶析装置は、上記晶析反応に好適に用いられ、該晶析装置を用いることで、平均粒子径が大きい、嵩密度が大きな結晶を得ることができるという効果を奏する。

##### 【図面の簡単な説明】

##### 【図 1】

本発明の晶析方法に用いられる晶析装置の構成を示す模式図である。

##### 【図 2】

本発明の晶析方法に用いられる他の晶析装置の構成を示す模式図である。

##### 【符号の説明】

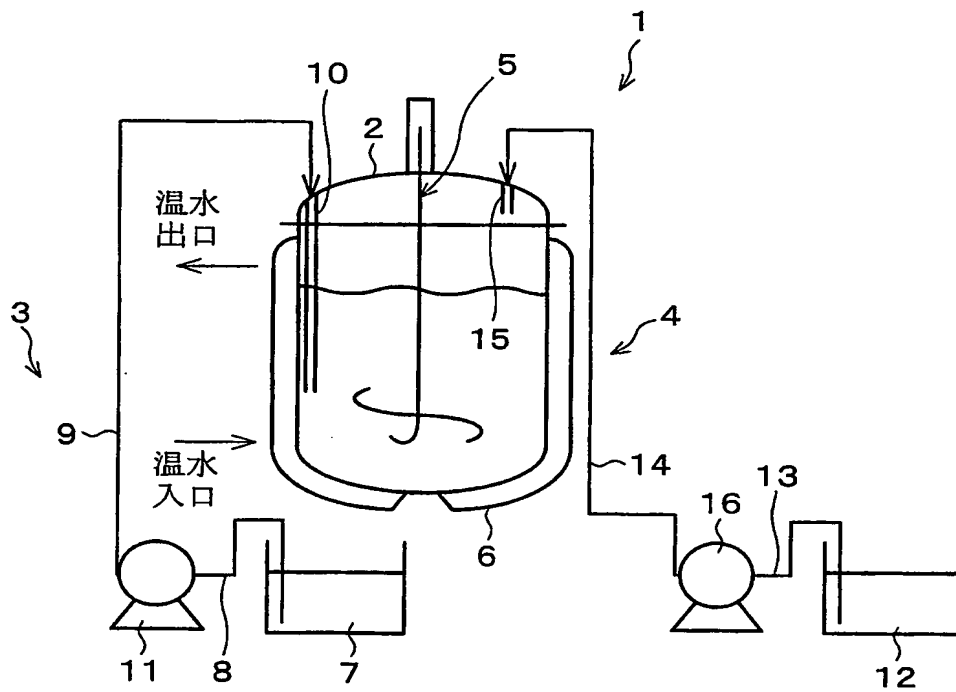
- 1 晶析装置
- 2 反応容器（晶析反応槽）
- 3 酸供給ライン（酸供給手段）
- 4 塩基供給ライン（塩基供給手段）
- 5 攪拌機
- 7 酸貯蔵槽
- 8 連結管
- 9 連結管

- 1 0 滴下管
- 1 2 塩基貯蔵槽
- 1 3 連結管
- 1 4 連結管
- 1 5 滴下管
- 2 0 晶析装置
- 2 1 第 1 の反応容器
- 2 2 攪拌機
- 3 1 第 2 の反応容器
- 3 2 攪拌機
- 4 0 酸供給ライン (酸供給手段)
- 4 1 酸貯蔵槽
- 4 2 連結管
- 4 3 連結管
- 4 4 滴下管
- 5 0 塩基供給ライン (塩基供給手段)
- 5 1 塩基貯蔵槽
- 5 1 酸貯蔵槽
- 5 2 連結管
- 5 3 連結管
- 5 4 滴下管
- 6 0 反応液循環ライン (反応液循環手段)
- 6 1 吸引管
- 6 2 連結管
- 6 3 連結管
- 6 7 吸引管
- 6 8 連結管
- 6 9 連結管

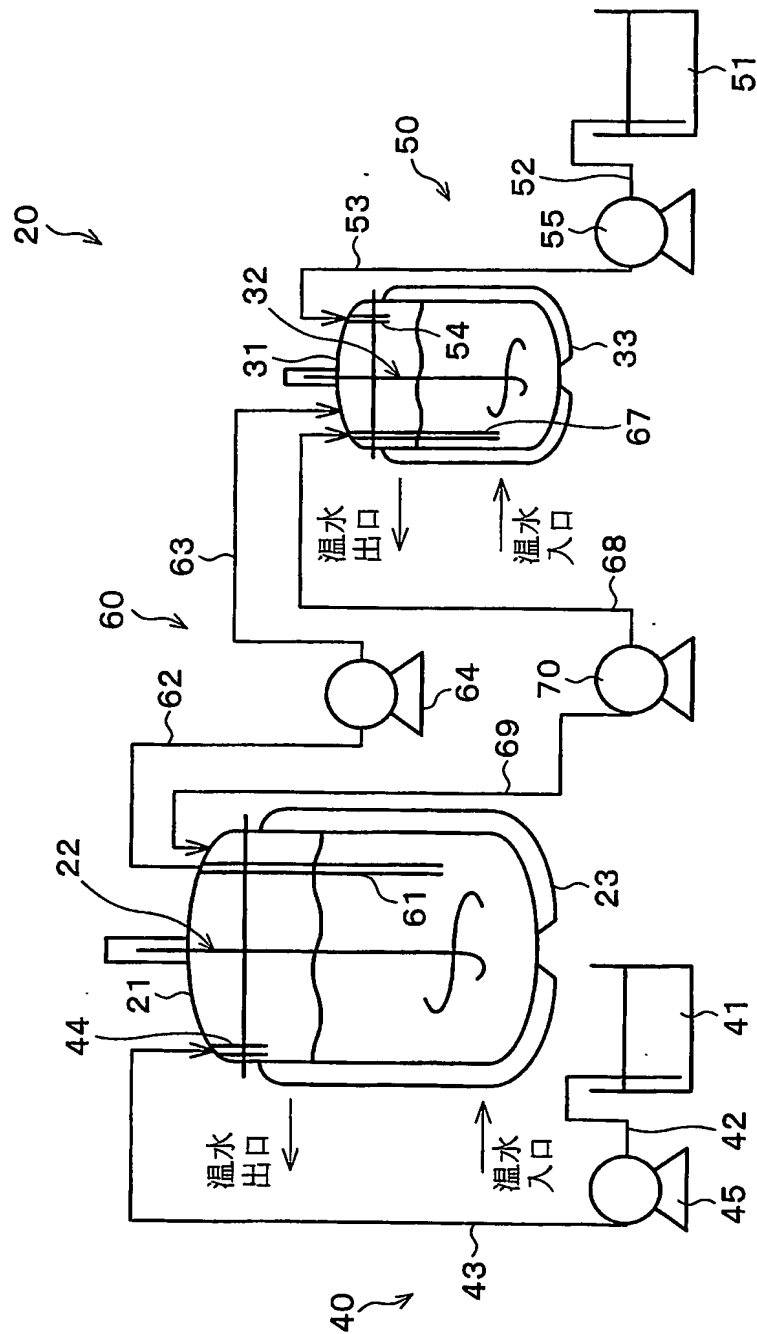


【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 いわゆる中和晶析と称される晶析方法において従来よりも大きな平均粒子径を有する結晶を製造することができる晶析方法を提供する。

【解決手段】 原料化合物溶液を反応液として上記反応容器 2 に導入し、該原料化合物溶液に滴下管 10 から酸を供給して目的の化合物の結晶を一旦析出させた後、該反応容器 2 内に、滴下管 15 から塩基を供給して、析出した結晶の一部を溶解させた後、上記滴下管 10 からさらに酸を供給して晶析する。

【選択図】 図 1

特願 2 0 0 2 - 3 7 9 2 6 4

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 0 9 3 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区北浜 4 丁目 5 番 3 3 号

氏 名

住友化学工業株式会社